

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-212088
(43)Date of publication of application : 02.08.2000

(51)Int.CI. A61K 31/522
A61K 9/08
A61P 31/12
A61K 47/02
A61K 47/16
A61K 47/22

(21)Application number : 11-018778 (71)Applicant : KOBAYASHI KAKO KK
(22)Date of filing : 27.01.1999 (72)Inventor : TERAMAE JUNYA
HASATANI JUNJI
OGAWA YOKO
YAMAGUCHI HIROTAKA

(54) AQUEOUS SOLUTION OF SLIGHTLY SOLUBLE ANTIVIRAL AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a stable water-soluble solution of a slightly soluble antiviral agent, not causing crystal deposition over a long period in a state of water solution, especially in the vicinity of the neutrality and capable of using as a liquid for external use, e.g. eye drop or nasal drop or a liquid for internal use.

SOLUTION: This water-soluble solution of slightly soluble antiviral agent is an aqueous solution of 9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-guanine or its salt and contains one or two or more kinds of solubilizers selected from a group comprising nicotinamide, L-arginine and magnesium chloride.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 05.01.2006
[Date of sending the examiner's decision of rejection]
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C), 1998,2003 Japan Patent Office

(54) (Title of the Invention)**Aqueous Solutions of a Sparingly Soluble Antiviral Agent****(57) (Summary) (With amendments)****5 (Problems)**

This invention contemplates the solution to the defects or drawbacks pertaining to the prior art and also the provision of stable aqueous solutions of a sparingly soluble antiviral agent, which do not cause the antiviral agent to crystallize out over a prolonged period of time, especially when in the form of an aqueous solution with a pH in the vicinity of 7, and can be used as liquids for external use or mixtures for internal use, such as ophthalmic solutions, nasal drops and the like.

15 (Means of Solving the Problems)

The constitution of the aqueous solutions of a sparingly soluble antiviral agent according to the present invention is the aqueous solution of 9-((2-hydroxyethoxy)methyl)guanine or a salt thereof, which is characterized in that the aqueous solution contains one kind or two or more kinds of solubilizing agents selected from a group consisting of nicotinic acid amide, L-arginine and magnesium chloride.

(Claims)

(Claim 1)

An aqueous solution of a sparingly soluble antiviral agent, which is an aqueous solutions of 9-((2-hydroxyethoxy)methyl)guanine or a salt thereof, characterized in that said aqueous solution contains 5 nicotinic acid amide as a solubilizing agent.

(Claim 2)

An aqueous solution of a sparingly soluble antiviral 10 agent, which is an aqueous solutions of 9-((2-hydroxyethoxy)methyl)guanine or a salt thereof, characterized in that said aqueous solution contains L-arginine as a solubilizing agent.

(Claim 3)

An aqueous solution of an sparingly soluble antiviral 15 agent, which is an aqueous solutions of 9-((2-hydroxyethoxy)methyl)guanine or a salt thereof, characterized in that said aqueous solution contains magnesium chloride as a solubilizing agent.

(Claim 4)

An aqueous solutions of a sparingly soluble antiviral agent, which is an aqueous solutions of 9-((2-hydroxyethoxy)methyl)guanine or a salt thereof, characterized in that said aqueous solution contains one 25 kind to three kinds of solubilizing agents selected from a group consisting of nicotinic acid amide, L-arginine and magnesium chloride.

(Detailed Description of the Invention)

(0001)

(Technical Field of the Invention)

The present invention relates to aqueous solutions of a sparingly soluble antiviral agent, which are provided with improved stability.

5 (0002)

(Prior Art)

10 9-((2-Hydroxyethoxy)methyl)guanine (hereafter referred to as "acyclovir") is an antiviral agent having the purine skeleton, and has a potent antiviral effect against viruses of the Herpesviridae family and is a drug that is effective as a therapeutic agent against infectious diseases caused by herpes simplex viruses and varicella/zoster viruses.

15 (0003)

20 However, acyclovir is soluble in both strong acid and alkaline solutions but is sparingly soluble in water. And an aqueous solution of acyclovir is difficult to be stored for a long period of time, because it causes acyclovir to crystallize out even for a short period of time. Although ophthalmic ointments being not processed into the solution form have been developed, it has been deemed difficult to provide stable aqueous solutions of acyclovir, particularly those having a pH in the neighborhood of 7.

25 (0004)

As a countermeasure against these defects or drawbacks, there have been proposed a method (see Japanese Patent Kokai Publication No. 1978-108999) for preparing liquid preparations (ophthalmic solutions and parenteral solutions) using a soluble derivative of acyclovir in which a part of the structure is modified to such an extent as

may not affect the drug efficacy, for example, a monophosphate, and also recently aqueous preparations (see Japanese Patent Kokai Publication No. 1996-268892) using polyvinylpyrrolidone as a solubilizing agent.

5 (0005)

(Problems to Be Solved by the Invention)

However, a method for preparing liquid preparations of acyclovir using its soluble derivative, in which a part of the structure is modified, suffers from the defect of necessitating or incurring a huge amount of costs and expenses for construction and installment of equipment and facilities and the like, and is not considered to be practical.

10 (0006)

15 Also, the present inventors' follow-up test has revealed that the aqueous preparations of acyclovir prepared using polyvinylpyrrolidone as a solubilizing agent causes acyclovir to crystallize out about 2 weeks later, when stored in a refrigerator, and cannot therefore withstand storage at lowered temperatures in the winter season and the like, and that when the concentration of polyvinylpyrrolidone is raised, the resultant aqueous solution of acyclovir, though being delayed in allowing acyclovir to crystallize out, is more viscous and has 20 difficulties in finding application.

25 (0007)

Under these circumstances, there has been desired the development of nearly neutralized, aqueous solutions of acyclovir having a pH in the neighborhood of 7, which can

be easily used for example as ophthalmic solutions, nasal drops and the like against infectious diseases caused by viruses of the Herpesviridae family, and also can be stably stored at lowered temperatures over a long period of time.

5 (0008)

The present invention has as its object to solve the above-mentioned defects pertaining to the prior art, and to provide stable aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent, which particularly in the form of an aqueous solution having a pH in the neighborhood of 7, does not allow acyclovir to crystallize out over a prolonged period of time and can be used as liquids for external use or mixtures for internal use, such as ophthalmic solutions, nasal drops and the like.

10 15 (0009)

(Means to Solve the Problems)

The constitution of the aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent as adopted by the present invention in order to achieve the above-mentioned object is characterized in that said aqueous solutions are aqueous solutions of 9-((2-hydroxyethoxy)methyl)guanine or a salt thereof and contain one kind or two or more kinds of solubilizing agents selected from a group consisting of nicotinic acid amide, L-arginine and magnesium chloride.

20 25 (0010)

(Preferred Embodiment of the Invention)

The present invention is described in more detail below.

(0011)

The active ingredient in the aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent of the present invention is the above-mentioned 9-((2-hydroxyethoxy)methyl)guanine, namely acyclovir, or salts thereof, wherein the salts can 5 include, for example, salts with mineral acids such as hydrochloric acid, phosphoric acid and the like, salts with organic acids such as maleic acid, methanesulfonic acid and the like as well as salts with alkali metals such as sodium, potassium and the like, or salts with alkaline 10 earth metals.

(0012)

It has been known that, as already explained, said acyclovir is soluble in strong acid and alkaline solutions, but is sparingly soluble in water, while the resultant 15 aqueous solution causes acyclovir to crystallize out and is difficult to be stored over a long period of time, with acyclovir having solubility in water of 0.03 g/100 ml at 4°C and 0.12 g/100 ml at 25°C.

(0013)

20 Although various means are used to solubilize sparingly soluble drugs, on the other hand, the additives that are used for the purpose of solubilizing such drugs without altering their chemical structures through addition of another ingredients are called a solubilizing agent, and 25 in the case of the aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent of the present invention, as well, such a kind of solubilizing agents are used to solubilize acyclovir.

(0014)

Although the inventors of the present invention have conducted repeatedly intensive studies with a variety of additives including compounds that are known to be used as the solubilizing agents in order to develop a stable aqueous solution of acyclovir, which does not cause acyclovir to crystallize out over a long period of time, all the aqueous solutions prepared with any of these additives were found to cause acyclovir to crystallize out within a short period of time under the storage condition of 4°C, so that any stable aqueous solutions were not able to be prepared.

20 (0015)

However, such studies, followed by further continued research, led to the finding that addition of nicotinic acid amide, L-arginine or magnesium chloride unexpectedly can produce stable aqueous solutions of acyclovir that do not cause acyclovir to crystallize out over a long period of time, and still continued research work has resulted in completion of the present invention.

25 (0016)

Namely, the first solubilizing agent, which is used in the present invention, is nicotinic acid amide, and its addition amount can include, for example, the range of not less than 2% w/v.

25 (0017)

Also, the second solubilizing agent, which is used in the present invention, is L-arginine, and its addition amount can include, for example, the range of not less than 5% w/v.

(0018)

Furthermore, the third solubilizing agent, which is used in the present invention, is magnesium chloride, and its addition amount can include, for example, the range of 5 not less than 5% w/v.

(0019)

Moreover, as the solubilizing agents which is used in the present invention, there may be employed two kinds of the compounds suitably selected from the above-mentioned 10 nicotinic acid amide, L-arginine, and also three kinds of the compounds, namely nicotinic acid amide, L-arginine and magnesium chloride and in the case where the combined use of two or more kinds of the said solubilizing agents creates the tendency are used in combination, there is a 15 tendency that to make a reduction in their respective amounts used as compared with their single uses and to produce the aqueous solutions of acyclovir that remain stable over a long period of time.

(0020)

Because addition of each of the solubilizing agents or 20 any combinations thereof in an excessively large amount is expected to have exerted adverse effects on the pharmacological action of acyclovir as the antivirus agent, meanwhile, the upper limit of the addition amount of the 25 solubilizing agent is a pharmacologically accepted amount or an amount with which acyclovir is dissolved at a level of up to a desired concentration.

(0021)

In producing the aqueous solutions of the sparingly

soluble antiviral agent of the present invention, a usual method for producing liquid preparations may be followed with the use of the above-mentioned acyclovir and one to three kinds of the solubilizing agents, and the thus-
5 obtained aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent of the present invention can get acyclovir dissolved therein for example at a concentration of up to 0.2% W/V, although it is preferred to make the concentration of acyclovir to a level of 0.1% w/v in order
10 to retain the stability at the lowered temperatures (4 °C) over a long period of time.

(0022)

It is added that the third substance, such as edetate sodium, sodium hydrogen sulfite, sodium carbonate, 15 potassium dihydrogen phosphate, potassium iodide, potassium sorbate, pyridoxal phosphate, pyridoxine hydrochloride and the like, can be added to provide the aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent of the present invention with further improved stability, in addition to the effect produced by one to three kinds of the solubilizing agents as described above.
20

(0023)

Also, the aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent of the present invention can be incorporated with a stabilizer, a buffering agent, an 25 isotonicity agent, a preservative and the like other than the above-mentioned edetate sodium, as may be needed from the standpoint of processing into pharmaceutical preparations.

(0024)

(Effect of the Invention)

Although it is not necessarily definite how acyclovir is prevented from crystallizing out in the aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent of the present invention, it is assumed that some special interaction, which occurs between the molecules of the sparingly soluble material (acyclovir) and the solubilizing agent in the aqueous solutions, increases the affinity between both of different species of the molecules to induce a certain kind of bonding, whereupon the resultant complex becomes soluble and shows increased solubility, while at the same time it makes contribution to the stability, to thereby make the aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent of the present invention more stable at lowered temperatures where such aqueous solutions are susceptible to crystallization.

(0025)

The present invention is described below in more detail by way of the examples, but is not intended to be restricted thereto.

(0026)

The stability tests were carried out for one year at 4°C for which storage in a refrigerator or during the winter season was supposed and at 25°C for which storage at the ordinary temperatures was supposed. In addition, the storage test was carried out for 6 months at 40°C for which storage during the summer season was supposed to verify the stability required as a pharmaceutical.

(0027)

Example 1

Formulation of an aqueous solution (100 mL)

	Acyclovir	100 (mg)
5	Nicotinic acid amide	2000 (mg)
	Eddate sodium	100 (mg)
	Sodium hydrogen sulfite	100 (mg)
	Sodium hydroxide	quantity appropriate
10	Purified water	quantity appropriate
	Total	100 (mL)

(0028)

In about 50 mL of purified water heated at about 60°C was dissolved 100 mg of acyclovir. After cooling to room temperature, 2 g of nicotinic acid amide was added to the solution for dissolution, followed by further addition for dissolution of 100 mg of eddate sodium and 100 mg of sodium hydrogen sulfite. An aqueous solution of sodium hydroxide was added little by little to the solution to adjust its pH to 8.0, followed by addition of purified water to make the total up to 100 mL.

(0029)

Table 1 shows the results of various stability tests where the content of acyclovir in the aqueous solution freshly prepared was made 100%.

(0030)

(Table 1)

Results of the stability tests on the aqueous solution of Example 1

Storage conditions	Description	Purity test (Decomposition product)	Residual ratio of acyclovir (%)
Freshly prepared	Colorless, clear solution	Not detected	100.0
4°C, 6 months 4°C, 7 months	No change Precipitation of Crystals	Not detected —	99.5 —
25°C, one year	No change	Not detected	98.7
40°C, 6 months	No change	Not detected	99.2

(0031)

The aqueous solution immediately after the preparation was a colorless, clear solution, from which precipitation of crystals was observed at 4°C at the point of time after 5 elapse of 7 months, whereas it did not show any change in appearance and typical properties, formation of any decomposition products and any decrease in the content after being stored for 6 months at 4°C and 40°C as well as for one year at 25°C, indicating that it possessed 10 significantly improved stability, as compared with the aqueous solutions for control reference to be described later.

(0032)

Example 2

15 Formulation of an aqueous solution (100 mL)

Acyclovir	100 (mg)
L-Arginine	5000 (mg)
Eddate sodium	100 (mg)
Sodium hydrogen sulfite	100 (mg)
20 Hydrochloric acid	quantity appropriate
Purified water	quantity appropriate

Total 100 (mL)

(0033)

In about 50 mL of purified water heated at about 60°C was dissolved 100 mg of acyclovir. After cooling to room temperature, 5 g of L-arginine was added to the solution for dissolution, followed by further addition for dissolution of 100 mg of edetate sodium and 100 mg of sodium hydrogen sulfite. An aqueous solution of hydrochloric acid was added little by little to the solution to adjust its pH to 8.0, followed by addition of purified water to make the total up to 100 mL.

(0034)

Table 2 shows the results of various stability tests where the content of acyclovir in the aqueous solution freshly prepared was made 100%.

15 (0035)

(Table 2)

Results of stability tests on the aqueous solution of Example 2

Storage conditions	Description	Purity test (Decomposition product)	Residual ratio of acyclovir (%)
Freshly prepared	Colorless, clear solution	Not detected	100.0
4°C, 6 months 4°C, 7 months	No change Precipitation of crystals	Not detected —	100.1 —
25°C, one year	No change	Not detected	99.5
40°C, 6 months	No change	Not detected	99.4

(0036)

20 The aqueous solution immediately after the preparation was a colorless, clear solution, from which precipitation of crystals was observed at 4°C at the point of time after

elapse of 7 months, whereas it did not show any change in appearance and typical properties, formation of any decomposition product and decrease in the content after being stored for 6 months at 4°C and 40°C as well as for 5 one year at 25°C, indicating that it possessed significantly improved stability as compared with the aqueous solutions for control reference to be described later.

(0037)

10 Example 3

Formulation of an aqueous solution (100 mL)

	Acyclovir	100 (mg)
	Magnesium chloride	10000 (mg)
	Eddetate sodium	100 (mg)
15	Sodium hydrogen sulfite	100 (mg)
	Sodium hydroxide	quantity appropriate
	Purified water	quantity appropriate
<hr/>		
	Total	100 (mL)

20 (0038)

In about 50 mL of purified water heated at about 60°C was dissolved 100 mg of acyclovir. After cooling to room temperature, 10 g of magnesium chloride was added to the solution for dissolution, followed by further addition for 25 dissolution of 100 mg of eddetate sodium and 100 mg of sodium hydrogen sulfite. An aqueous solution of sodium hydroxide was added little by little to the solution to adjust its pH to 8.0, and then purified water was added to make the total up to 100 mL.

(0039)

Table 3 shows the results of various stability tests where the content of acyclovir in the aqueous solution freshly prepared was made 100%.

5 (0040)

(Table 3)

Results of stability tests of the aqueous solution of
Example 3

Storage conditions	Description	Purity test (Decomposition product)	Residual ratio of acyclovir (%)
Freshly prepared	Colorless, clear solution	Not detected	100.0
4°C, one year	No change	Not detected	99.3
25°C, one year	No change	Not detected	99.9
40°C, 6 months	No change	Not detected	99.5

(0041)

10 The aqueous solution freshly prepared was a colorless, clear solution, and did not show any change in the appearance and typical properties, formation of any decomposition product and any decrease in the content after being stored for 6 months at 40°C as well as for one year
15 at 4°C and 25°C, indicating that it exhibited significantly improved stability as compared to with the aqueous solutions for control reference to be described later.

(0042)

Example 4

Formulation of an aqueous solution (100 mL)

	Acyclovir	100 (mg)
5	Nicotinic acid amide	1000 (mg)
	Magnesium chloride	2000 (mg)
	Eddate sodium	100 (mg)
	Sodium hydrogen sulfite	100 (mg)
	Borax	quantity appropriate
10	Purified water	quantity appropriate
	Total	100 (mL)

(0043)

In about 50 mL of purified water heated at about 60°C
 15 was dissolved 100 mg of acyclovir. After cooling to room
 temperature, 1 g of nicotinic acid amide and 2 g of
 magnesium chloride were added to the solution for
 dissolution, followed by further addition for dissolution
 of 100 mg of eddate sodium and 100 mg of sodium hydrogen
 20 sulfite. An aqueous solution of borax was added to the
 solution little by little to adjust its pH to 8.0, and then
 purified water was added to make the total up to 100 mL.

(0044)

Table 4 shows the results of various stability tests
 25 where the content of acyclovir in the aqueous solution
 freshly prepared was made 100%.

(0045)

(Table 4)

Results of stability tests of the aqueous solution of

Example 4

Storage conditions	Description	Purity test (Decomposition product)	Residual ratio of acyclovir (%)
Freshly prepared	Colorless, clear solution	Not detected	100.0
4°C, one year	No change	Not detected	99.0
25°C, one year	No change	Not detected	99.8
40°C, 6 months	No change	Not detected	101.4

(0046)

The aqueous solution freshly prepared was a colorless, clear solution, and did not show any change in the 5 description, formation of any decomposition product and any decrease in the content after being stored for 6 months at 40°C as well as for one year at 4°C and 25°C, indicating that it exhibited significantly improved stability as compared with the aqueous solutions for control reference 10 to be described later.

(0047)

Example 5

Formulation of an aqueous solution (100 mL)

	Acyclovir	100 (mg)
15	Nicotinic acid amide	2000 (mg)
	L-Arginine	500 (mg)
	Eddate sodium	100 (mg)
	Sodium hydrogen sulfite	100 (mg)
	Boric acid	quantity appropriate
20	Purified water	quantity appropriate
	Total	100 (mL)

(0048)

In about 50 mL of purified water heated at about 60°C was dissolved 100 mg of acyclovir. After cooling to room temperature, 2 g of nicotinic acid amide and 500 mg of L-arginine were added to the solution for dissolution, 5 followed by further addition for dissolution of 100 mg of edetate sodium and 100 mg of sodium hydrogen sulfite. An aqueous solution of boric acid little by little was added to the solution to adjust its pH to 8.0, followed by addition of purified water to make the total up to 100 mL.

10 (0049)

Table 5 shows the results of various stability tests where the content of acyclovir in the aqueous solution freshly prepared was made 100%.

(0050)

15 (Table 5)

Results of stability tests of the aqueous solution of Example 5

Storage conditions	Description	Purity test (Decomposition product)	Residual ratio of acyclovir (%)
Freshly prepared	Colorless, clear solution	Not detected	100.0
4°C, one year	No change	Not detected	99.2
25°C, one year	No change	Not detected	98.9
40°C, 6 months	No change	Not detected	99.5

(0051)

The aqueous solution freshly prepared is was a 20 colorless, clear solution, and did not show any change in the description, formation of any decomposition product and any decrease in the content after being stored for 6 months at 40°C as well as for one year at 4°C and 25°C, indicating

that it possessed significantly improved stability as compared with that of the aqueous solutions for control reference to be described later.

(0052)

5 Example 6

Formulation of an aqueous solution (100 mL)

	Acyclovir	100 (mg)
	L-Arginine	2000 (mg)
	Magnesium chloride	1000 (mg)
10	Pyridoxal phosphate	100 (mg)
	Eddate sodium	100 (mg)
	Sodium hydrogen sulfite	100 (mg)
	Boric acid	quantity appropriate
	Purified water	quantity appropriate
15	Total	100 (mL)

(0053)

In about 50 mL of purified water heated at about 60°C was dissolved 100 mg of acyclovir. After cooling to room temperature, 2 g of L-arginine, 1 g of magnesium chloride and 100 mg of pyridoxal phosphate were added to the solution for dissolution, followed by further addition for dissolution of 100 mg of eddate sodium and 100 mg of sodium hydrogen sulfite. An aqueous solution of boric acid little by little was added to the solution to adjust its pH to 8.0, followed by addition of purified water to make the total up to 100 mL.

(0054)

Table 6 shows the results of various stability tests

where the content of acyclovir in the aqueous solution freshly prepared was made 100%.

(0055)

(Table 6)

5 Results of the stability tests on the aqueous solution
of Example 6

Storage conditions	Description	Purity test (Decomposition product)	Residual ratio of acyclovir (%)
Freshly prepared	Colorless, clear solution	Not detected	100.0
4°C, one year	No change	Not detected	100.8
25°C, one year	No change	Not detected	99.3
40°C, 6 months	No change	Not detected	100.3

(0056)

10 The aqueous solution freshly prepared was a colorless, clear solution, and did not show any change in the description, formation of any decomposition product and any decrease in the content after being stored for 6 months at 40°C as well as for one year at 4°C and 25°C, indicating that it possessed significantly improved stability as compared with the aqueous solutions for control reference
15 to be described later.

(0057)

Example 7

Formulation of an aqueous solution (100 mL)

	Acyclovir	100 (mg)
5	Nicotinic acid amide	1000 (mg)
	L-Arginine	1000 (mg)
	Magnesium chloride	1000 (mg)
	Eddate sodium	100 (mg)
	Sodium hydrogen sulfite	100 (mg)
10	Boric acid	quantity appropriate
	Purified water	quantity appropriate
	Total	100 (mL)

(0058)

15 In about 50 mL of purified water heated at about 60°C was dissolved 100 mg of acyclovir. After cooling to room temperature, 1 g of nicotinic acid amide, 1 g of L-arginine and 1 g of magnesium chloride were added to the solution for dissolution, followed by further addition for 20 dissolution of 100 mg of eddate sodium and 100 mg of sodium hydrogen sulfite. An aqueous solution of boric acid was added little by little to the solution to adjust its pH to 8.0, followed by addition of purified water to make the total up to 100 mL.

25 (0059)

Table 7 shows the results of the various stability tests where the content of acyclovir in the aqueous solution freshly prepared was made 100%.

(0060)

(Table 7)

Results of the stability tests on the aqueous solution
of Example 7

Storage conditions	Description	Purity test (Decomposition product)	Residual ratio of acyclovir (%)
Freshly prepared	Colorless, clear solution	Not detected	100.0
4°C, one year	No change	Not detected	101.5
25°C, one year	No change	Not detected	99.8
40°C, 6 months	No change	Not detected	100.1

(0061)

5 The aqueous solution freshly prepared was a colorless, clear solution, and did not show any change in the appearance and typical properties, formation of any decomposition product and any decrease in the content after being stored for 6 months at 40°C as well as for one year
10 at 4°C and 25°C, indicating that it possessed significantly improved stability as compared with the aqueous solutions for control reference to be described later.

(0062)

15 Comparison Example 1

Formulation of an aqueous solution (100 mL)

	Acyclovir	100 (mg)
	Sodium hydroxide	quantity appropriate
	Hydrochloric acid	quantity appropriate
20	Purified water	quantity appropriate
	Total	100 (mL)

(0063)

In about 50 mL of purified water heated at about 60°C was dissolved 100 mg of acyclovir. After cooling to room temperature, an aqueous solution of sodium hydroxide and an aqueous solution of hydrochloric acid were added little by 5 little to the solution to adjust its pH to 8.0, followed by addition of purified water to make the total up to 100 mL.

(0064)

The aqueous solution freshly prepared was a colorless, 10 clear solution, and, because any solubilizing agent was not added, precipitation of crystals was observed on the following day when stored at 4°C and about one month later when stored at 25°C, indicating that this aqueous solution was not capable of maintaining good quality as the 15 pharmaceutical product.

(0065)

Comparison Examples 2 to 11

In about 50 mL of purified water heated at about 60°C was dissolved 100 mg of acyclovir. After cooling to room 20 temperature, 5 g each of the solubilizing agents listed in the following Table 8 was added to the solution for dissolution, and further an aqueous solution of sodium hydroxide and an aqueous solution of hydrochloric acid were added little by little to the solution to adjust its pH to 25 8.0, followed by addition of purified water to make the total up to 100 mL.

(0066)

When the thus-prepared aqueous solutions were stored at 4°C, precipitation of crystals was observed after lapse

of the specified number of days in the following Table 8 for all the solutions, indicating that these aqueous solutions were not capable of maintaining good quality as a pharmaceutical product.

5 (0067)

(Table 8)

Comparison Example	Solubilizing agent	Period before precipitation of crystals (days)
2	5% Polysorbate 80	3
3	5% Polyoxyxyl 40 stearate	3
4	5% Glycerol	3
5	5% Propylene glycol	4
6	5% Polyvinyl alcohol	5
7	5% Polyvinylpyrrolidone K30	2
8	5% Ethylurea	10
9	5% Aminoacetic acid	2
10	5% Potassium bromide	5
11	5% Sodium citrate	4

(0068)

It is evident from the results in the above-mentioned Examples and Comparison Examples that the aqueous solutions 10 of acyclovir, the sparingly soluble antiviral agent, prepared by the use of nicotinic acid amide, L-arginine and magnesium chloride as the solubilizing agents can be verified to be capable of being stably stored over a long period of time under usual storage conditions, and that 15 they can be fully expected to be valuable as the pharmaceutical products.

(0069)

Also, as shown in Examples 4 to 7, the combined use of 20 two or more kinds of the solubilizing agents can reduce their addition amounts as compared with single use of the

individual.

(0070)

From the above descriptions, the present invention is intended to provide the aqueous solutions of the sparingly soluble antiviral agent, which can more definitely suppress crystallization of acyclovir as compared with the aqueous solutions for control reference and remain stable over a long period of time, particularly even at lowered temperatures where the aqueous solutions are susceptible to crystallization of acyclovir.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-212088

(P2000-212088A)

(43)公開日 平成12年8月2日(2000.8.2)

(51)Int.Cl.⁷
A 6 1 K 31/522
9/08

識別記号

F I
A 6 1 K 31/52
9/08

テマコード(参考)
6 0 1 4 C 0 7 6
E 4 C 0 8 6
U

A 6 1 P 31/12
A 6 1 K 47/02

31/00
47/02

6 3 1 H
G

審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平11-18778

(22)出願日 平成11年1月27日(1999.1.27)

(71)出願人 393016952

小林化工株式会社
福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号

(72)発明者 寺前 順也

福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号
小林化工株式会社内

(72)発明者 波佐谷 順二

福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号
小林化工株式会社内

(74)代理人 100091247

弁理士 小林 雅人 (外1名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】難溶性抗ウイルス剤の水溶液

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 従来技術の難点を解消し、特に中性付近の水溶液の状態で、長期に亘って結晶析出の起ることがない、点眼剤、点鼻薬等の外用液剤又は内用液剤としても用いることができる、安定な難溶性抗ウイルス剤の水溶液を提供する。

【解決手段】 本発明の難溶性抗ウイルス剤水溶液の構成は、9-[(2-ヒドロキシエトキシ) メチル] グアニン又はその塩類の水溶液であって、ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムよりなる群より選ばれた1種類或いは2種類以上の溶解補助剤を含有することを特徴とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 9- [(2-ヒドロキシエトキシ)メチル] グアニン又はその塩類の水溶液であって、溶解補助剤としてニコチン酸アミドを含有することを特徴とする難溶性抗ウイルス剤の水溶液。

【請求項2】 9- [(2-ヒドロキシエトキシ)メチル] グアニン又はその塩類の水溶液であって、溶解補助剤としてL-アルギニンを含有することを特徴とする難溶性抗ウイルス剤の水溶液。

【請求項3】 9- [(2-ヒドロキシエトキシ)メチル] グアニン又はその塩類の水溶液であって、溶解補助剤として塩化マグネシウムを含有することを特徴とする難溶性抗ウイルス剤の水溶液。

【請求項4】 9- [(2-ヒドロキシエトキシ)メチル] グアニン又はその塩類の水溶液であって、ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムよりなる群より選ばれた1種類乃至3種類の溶解補助剤を含有することを特徴とする難溶性抗ウイルス剤の水溶液。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、安定性に優れた難溶性抗ウイルス剤の水溶液に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 9- [(2-ヒドロキシエトキシ)メチル] グアニン(以下、アシクロビルという)は、プリン骨格を有する抗ウイルス剤であり、ヘルペス群ウイルスに強い抗ウイルス作用を有し、単純ヘルペスウイルス及び水痘・帯状疱疹ウイルスに起因する感染症の治療剤として有効な薬物である。

【0003】 しかしながら、アシクロビルは、強酸及び強アルカリには可溶であるが、水には溶けにくく、更に短期間に結晶が析出してくるため長期保存も困難であり、このため、溶液としない眼軟膏剤は開発されているものの、特に中性付近におけるアシクロビルの安定な水溶液の提供は困難とされていた。

【0004】 このような難点への対策として、薬効に影響を及ぼさない範囲でアシクロビルの構造の一部を変えた可溶性誘導体、例えばモノホスフェート体として液剤(眼科用溶液、注射溶液)とする方法(特開昭53-108999号公報参照)や、最近では、溶解補助剤としてポリビニルピロリドンを用いた水溶液製剤(特開平8-268892号公報参照)が提案されている。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、アシクロビルの構造の一部を変えた可溶性誘導体として液剤とする方法には、装置や設備等で多大の費用を必要とするという難点があり、実用的ではない。

【0006】 又、溶解補助剤としてポリビニルピロリドンを用いた水溶液製剤には、本発明の発明者等の追試によれば、冷蔵庫内で保存しても約2週間でアシクロビル

の結晶が析出し、従って、冬季等の低温での保存には耐えることができず、ポリビニルピロリドンの濃度を濃くすれば、結晶の析出が遅延されるものの、この場合は粘性が強くなつて使用に支障が生じるという問題のあることが判明している。

【0007】 このような事情から、例えばヘルペス群ウイルス感染症に対して点眼剤、点鼻薬等として容易に使用でき、且つ、低温で長期間に亘つて安定に保存することができる、アシクロビルの中性付近における水溶液の開発が望まれている。

【0008】 本発明は、上記のような従来技術の難点を解消し、特に中性付近の水溶液の状態で、長期に亘つて結晶析出の起ることがない、点眼剤、点鼻薬等の外用液剤又は内用液剤としても用いることができる、安定な難溶性抗ウイルス剤の水溶液を提供することを目的としてなされた。

【0009】

【課題を解決するための手段】 上記目的を達成するため本発明が採用した難溶性抗ウイルス剤水溶液の構成は、9- [(2-ヒドロキシエトキシ)メチル] グアニン又はその塩類の水溶液であつて、ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムよりなる群より選ばれた1種類或いは2種類以上の溶解補助剤を含有することを特徴とするものである。

【0010】

【発明の実施の態様】 以下、本発明について詳細に説明する。

【0011】 本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液における主成分は、上記の9- [(2-ヒドロキシエトキシ)メチル] グアニン、即ちアシクロビル、又は、その塩類であり、この塩類としては、例えば、塩酸、リン酸等の鉱酸の塩、マレイン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の塩、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属或いはアルカリ土類金属の塩等を挙げることができる。

【0012】 このアシクロビルについては、すでに説明した通り、強酸及び強アルカリには可溶であるが、水には溶けにくく、更に短期間に結晶が析出してくるため長期保存も困難であることが知られており、水に対する溶解度は、4°Cにおいて0.03g/100mL、25°Cにおいて0.12g/100mLである。

【0013】 一方、難溶性の薬物を可溶化するためには種々の手段が用いられるが、化学構造を変えることなく、他成分を添加することにより可溶化する目的で使用する添加物を溶解補助剤といい、本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液も、この溶解補助剤によりアシクロビルを可溶化するものである。

【0014】 本発明の発明者等は、溶解補助剤としての使用が知られている化合物を含めた各種添加物を用いて、長期に亘つて結晶析出が起こらない安定なアシクロビルの水溶液を開発するために鋭意研究を重ねたが、い

ずれの添加物を使用した水溶液も、4°Cの保存条件において短期間に結晶が析出し、安定な水溶液を製することができなかった。

【0015】しかしながら、研究を続行したところ、以外にもニコチン酸アミド、L-アルギニン又は塩化マグネシウムを添加することにより、長期に亘って結晶析出が起らぬ安定なアシクロビルの水溶液を得ることができ、更に研究を続けた結果、本発明を完成させたものである。

【0016】即ち、本発明で使用する溶解補助剤の第1は、ニコチン酸アミドであり、この添加量としては、例えば2%w/v以上という範囲を挙げることができる。

【0017】又、本発明で使用する溶解補助剤の第2は、L-アルギニンであり、この添加量としては、例えば5%w/v以上という範囲を挙げることができる。

【0018】更に、本発明で使用する溶解補助剤の第3は、塩化マグネシウムであり、この添加量としては、例えば5%w/v以上という範囲を挙げることができる。

【0019】更に又、本発明で使用する溶解補助剤としては、上記ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムから適宜に選ばれた2種類を使用しても、ニコチン酸アミド、L-アルギニン及び塩化マグネシウムの3種類を使用してもよく、2種類以上の溶解補助剤を併用した場合は、単独で添加するよりもそれぞれの溶解補助剤の使用量が少量ですみ、且つ、長期に亘って安定な水溶液が得られる傾向にある。

【0020】尚、いずれの溶解補助剤或いはその組み合わせについても、あまりに多量に添加すると抗ウイルス剤としての薬理作用に悪影響を与えてしまうことも予想されるので、その添加量の上限としては、薬理的に許容される量、或いは、所望の濃度までアシクロビルが溶解する量となる。

【0021】本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液を製造するには、上記アシクロビル及び1乃至3種類の溶解補助剤を使用し、一般的な液剤の製造方法に従えばよ*

実施例1

水溶液処方 (100mL)

アシクロビル	100 (m g)
ニコチン酸アミド	2000 (m g)
エデト酸ナトリウム	100 (m g)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (m g)
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

計

100 (m L)

【0028】アシクロビル100m gを、約60°Cに加温した精製水約50m Lに溶解した。室温まで冷却した後、ニコチン酸アミド2gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100m g及び亜硫酸水素ナトリウム100m gを加えて溶解した。この液に、水酸化ナトリウム水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100m Lとした。

*く、このようにして得られる本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液においては、アシクロビルを例えば0.2%w/vまで溶解させることができるが、低温(4°C)での長期間に亘る安定性を保つには、アシクロビルの濃度を0.1%w/vとすることが好ましい。

【0022】尚、本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液に対し、エデト酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸二水素カリウム、ヨウ化カリウム、ソルビン酸カリウム、リン酸ピリドキサール、塩酸ピリドキシン等の第三物質を添加することによって、上記1乃至3種類の溶解補助剤の効果に加え、更に安定性を向上することができる。

【0023】又、本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液には、その製剤上の必要性に応じ、上記エデト酸ナトリウム等以外の安定化剤、緩衝剤、等張化剤、保存剤等を添加することもできる。

【0024】

【作用】本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液において、アシクロビルの結晶化がどのようにして防止されるのかは必ずしも明確ではないが、水溶液中の難溶性物質(アシクロビル)と溶解補助剤との分子間に起こるある特殊な相互作用が、これら異種分子間の親和性を増加させてある種の結合を導き、ここに生成した複合体(Complex)が可溶性であるために溶解度が増加し、同時にこれが安定化に寄与し、そのために本発明の難溶性抗ウイルス剤の水溶液は、結晶が析出しやすい低温においても安定性に優れているものと推測される。

【0025】以下、実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0026】安定性試験としては、冷蔵庫内或いは冬期の保存を想定した4°C、及び、日常温度における保存を想定した25°Cにおいて、1年間の試験を行った。又、夏期の保存を想定した40°C、6ヶ月間の保存試験も行い、医薬品として要求される安定性を確認した。

【0027】

アシクロビル	100 (m g)
ニコチン酸アミド	2000 (m g)
エデト酸ナトリウム	100 (m g)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (m g)
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

100 (m L)

【0029】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表1に示した。

【表1】

実施例1の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率(%)
作製直後	無色透明の液	未検出	100.0
4℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.5
4℃, 7ヶ月	結晶析出	—	—
25℃, 1年	変化なし	未検出	98.7
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.2

【0031】作製した直後の水溶液は、無色透明で、4℃では7ヶ月を経過した時点で結晶析出が認められたが、4℃及び40℃で6ヶ月間、及び、25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含有量の低*

* 下は認められず、後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0032】

実施例2

水溶液処方(100mL)

アシクロビル	100 (mg)
L-アルギニン	5000 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
塩酸	適量
精製水	適量

計 100 (mL)

【0033】アシクロビル100mgを、約60℃に加温した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、L-アルギニン5gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、塩酸水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて1※

※ 00mLとした。

【0034】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表2に示した。

【0035】

【表2】

実施例2の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率(%)
作製直後	無色透明の液	未検出	100.0
4℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	100.1
4℃, 7ヶ月	結晶析出	—	—
25℃, 1年	変化なし	未検出	99.5
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.4

【0036】作製した直後の水溶液は、無色透明で、4℃では7ヶ月を経過した時点で結晶析出が認められたが、4℃及び40℃で6ヶ月間、及び、25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含有量低下は★

★認められず、後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0037】

実施例3

水溶液処方(100mL)

アシクロビル	100 (mg)
塩化マグネシウム	10000 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
水酸化ナトリウム	適量
精製水	適量

計 100 (mL)

【0038】アシクロビル100mgを、約60℃に加温した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した

後、塩化マグネシウム10gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、水酸化ナトリウム水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

* 実施例3の水溶液の安定性試験結果

* 【0039】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表3に示した。

【0040】

【表3】

保存条件	性状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率(%)
作製直後	無色透明の液	未検出	100.0
4°C, 1年	変化なし	未検出	99.3
25°C, 1年	変化なし	未検出	99.9
40°C, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.5

【0041】作製した直後の水溶液は、無色透明で、40°Cで6ヶ月間、4°C及び25°Cで1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、※

実施例4

水溶液処方(100mL)

アシクロビル	100 (mg)
ニコチン酸アミド	1000 (mg)
塩化マグネシウム	2000 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
ホウ砂	適量
精製水	適量

計 100 (mL)

【0043】アシクロビル100mgを、約60°Cに加温した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、ニコチン酸アミド1g及び塩化マグネシウム2gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。

この液に、ホウ砂水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.★

* 実施例4の水溶液の安定性試験結果

★0に調節し、精製水を加えて100mLとした。

【0044】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表4に示した。

【0045】

【表4】

保存条件	性状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率(%)
作製直後	無色透明の液	未検出	100.0
4°C, 1年	変化なし	未検出	99.0
25°C, 1年	変化なし	未検出	99.8
40°C, 6ヶ月	変化なし	未検出	101.4

【0046】作製した直後の水溶液は、無色透明で、40°Cで6ヶ月間、4°C及び25°Cで1年間保存しても、

いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、☆40

☆後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0047】

実施例5

水溶液処方(100mL)

アシクロビル	100 (mg)
ニコチン酸アミド	2000 (mg)
L-アルギニン	500 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
ホウ酸	適量
精製水	適量

計

【0048】アシクロビル100mgを、約60℃に加温した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、ニコチン酸アミド2g及びL-アルギニン500mgを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、ホウ酸水溶液を少量ずつ加えて、pHを* 実施例5の水溶液の安定性試験結果

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率(%)
作製直後	無色透明の液	未検出	100.0
4℃, 1年	変化なし	未検出	99.2
25℃, 1年	変化なし	未検出	98.9
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	99.5

【0051】作製した直後の水溶液は、無色透明で、40℃で6ヶ月間、4℃及び25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、* 実施例6の水溶液の安定性試験結果

水溶液処方(100mL)

アシクロビル	100 (mg)
L-アルギニン	2000 (mg)
塩化マグネシウム	1000 (mg)
リン酸ピリドキサール	100 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)
亜硫酸水素ナトリウム	100 (mg)
ホウ酸	適量
精製水	適量

計

100 (mL)

【0053】アシクロビル100mgを、約60℃に加温した精製水約50mLに溶解した。室温まで冷却した後、L-アルギニン2g、塩化マグネシウム1g及びリン酸ピリドキサール100mgを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100mg及び亜硫酸水素ナトリウム100mgを加えて溶解した。この液に、ホウ酸水溶★ 実施例6の水溶液の安定性試験結果

★液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を30加えて100mLとした。

【0054】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表6に示した。

【0055】
【表6】

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率(%)
作製直後	黄色透明の液	未検出	100.0
4℃, 1年	変化なし	未検出	100.8
25℃, 1年	変化なし	未検出	99.3
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	100.3

【0056】作製した直後の水溶液は、黄色透明で、40℃で6ヶ月間、4℃及び25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、☆ 実施例7の水溶液の安定性試験結果

☆後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであった。

【0057】

実施例7

水溶液処方(100mL)

アシクロビル	100 (mg)
ニコチン酸アミド	1000 (mg)
L-アルギニン	1000 (mg)
塩化マグネシウム	1000 (mg)
エデト酸ナトリウム	100 (mg)

亜硫酸水素ナトリウム	100 (m g)
ホウ酸	適量
精製水	適量

計

100 (m L)

【0058】アシクロビル100m gを、約60℃に加温した精製水約50m Lに溶解した。室温まで冷却した後、ニコチン酸アミド1g、L-アルギニン1g及び塩化マグネシウム1gを加えて溶解し、更に、エデト酸ナトリウム100m g及び亜硫酸水素ナトリウム100m gを加えて溶解した。この液に、ホウ酸水溶液を少量ずつ* 実施例7の水溶液の安定性試験結果

*つ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100m Lとした。

【0059】作製直後のアシクロビル含量を100%とした場合の各種安定性試験の結果を表7に示した。

10 【0060】

【表7】

保存条件	性 状	純度試験(分解物)	アシクロビルの残存率(%)
作製直後	無色澄明の液	未検出	100.0
4℃, 1年	変化なし	未検出	101.5
25℃, 1年	変化なし	未検出	99.8
40℃, 6ヶ月	変化なし	未検出	100.1

【0061】作製した直後の水溶液は、無色澄明で、40℃で6ヶ月間、4℃及び25℃で1年間保存しても、いずれも性状の変化、分解物、含量低下は認められず、※20

※後述する比較用水溶液と比して著しく優れたものであつた。

【0062】

比較例1

水溶液処方 (100m L)

アシクロビル	100 (m g)
水酸化ナトリウム	適量
塩酸	適量
精製水	適量

計

100 (m L)

【0063】アシクロビル100m gを、約60℃に加温した精製水約50m Lに溶解した。室温まで冷却した後、水酸化ナトリウム水溶液及び塩酸水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100m Lとした。

【0064】作製した直後の水溶液は、無色澄明で、溶解補助剤が添加されていないため、4℃では翌日、又、25℃では約1ヶ月で結晶の析出が認められ、製品としての品質が保持できないものであった。

【0065】比較例2乃至11アシクロビル100m gを、約60℃に加温した精製水約50m Lに溶解した。★

★室温まで冷却した後、以下の表8に示す溶解補助剤それぞれ5g加えて溶解し、更に、水酸化ナトリウム水溶液及び塩酸水溶液を少量ずつ加えて、pHを8.0に調節し、精製水を加えて100m Lとした。

【0066】作製した水溶液を4℃で保管したところ、すべての溶液に関し、以下の表8に示す日数で結晶の析出が認められ、製品としての品質が保持できないものであった。

【0067】

【表8】

比較例	溶解補助剤	結晶析出期間(日)
2	5% ポリソルベート80	3
3	5% ステアリン酸ポリオキシル40	3
4	5% グリセリン	3
5	5% プロピレングリコール	4
6	5% ポリビニルアルコール	5
7	5% ポリビニルビロリドン K30	2
8	5% エチル尿素	10
9	5% アミノ酢酸	2
10	5% 臭化カリウム	5
11	5% クエン酸ナトリウム	4

【0068】上記実施例及び比較例の結果より、ニコチン酸アミド、L-アルギニン、塩化マグネシウムの溶解補助剤を用いた難溶性抗ウイルス剤、アシクロビルの水溶液においては、一般的な保存条件下で長期間にわたって安定に保存し得ることが確認でき、製品としての価値が十分期待できるものであることがわかった。

【0069】又、実施例4～7に示したように、2種類*

*以上の溶解補助剤を組み合わせて使用することにより、それぞれの溶解補助剤を単独で使用する場合よりも添加量を低減させることができる。

【0070】以上より、本発明は、比較用水溶液よりも明らかにアシクロビルの結晶化を抑制することができ、特に結晶が析出しやすい低温でも、長期間に亘って安定な難溶性抗ウイルス剤の水溶液を提供するものである。

フロントページの続き

(51) Int.C1. ⁷	識別記号	F I	テーマコード ⁸ (参考)
A 6 1 K	47/16	A 6 1 K	G
	47/22	47/22	G
(72)発明者	小川 洋子 福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号 小林化工株式会社内	F ターム(参考) 4C076 AA12 BB24 BB26 CC35 DD22E DD23 DD24 DD30 DD51 DD51E DD60E DD63 FF15	
(72)発明者	山口 裕隆 福井県坂井郡金津町市姫二丁目26番17号 小林化工株式会社内	4C086 AA01 CB07 MA02 MA05 MA17 NA02 ZB33	